

氏名	新 海 雄 介
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	農 学
学位授与番号	博甲第2615号
学位授与の日付	平成15年 9月30日
学位授与の要件	自然科学研究科生命分子科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	発生異常突然変異マウスの原因遺伝子に関する分子遺伝学的研究
論文審査委員	教授 国枝 哲夫 教授 佐藤 勝紀 教授 近藤 康博

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

本研究では、原因遺伝子が不明であるいくつかの発生異常を引き起こす突然変異マウスについて、その形態解析による疾患モデルとしての可能性の検討および原因遺伝子の解析を試みた。

*oma*突然変異マウスはC57BL/6J、BALB/c、C3H/He、DBA/2による四元交雑に由来し、攻撃性を指標として選抜飼育されたコロニーに出現した。その表現型は、尾部の変形、短縮、体軸の短縮などの骨格異常である。交配実験から遺伝様式は常染色体劣性であることが判明し、この原因遺伝子を *oma* と名付け、その表現型の観察と分子遺伝学的解析を行った。骨格のアルシアンブルー、アリザリンレッド染色による観察で、*oma*マウスの脊椎および肋骨の形成異常は胎仔段階より観察された。従って、*oma*マウスは同様の病態を持つヒト脊椎肋骨異骨症の疾患モデルとして有用であると考えられた。連鎖解析により、*oma*はマウス第7染色体近位端に存在することが判明した。その結果、候補遺伝子として、Notchシグナル伝達経路に関連する *Dll3* 遺伝子が考えられたため、その翻訳領域の塩基配列を解析したところ、*oma*マウスに特異的にアミノ酸置換を伴う塩基置換が発見され、この変異が *oma*マウスの表現型を引き起こす物と考えられた。

WS4マウスは埼玉県立がんセンターにおいて、巨大結腸のため幼弱期に死亡する白色の変異個体として発見され、常染色体劣性の遺伝様式をとることが確認された。この変異マウスは強大音に対する驚愕反応を示さずヒト Waardenbrug 症候群タイプ4と症状がよく似ているのでWS4マウスと命名された。WS4マウスはヒトの Waardenbrug 症候群の有用な疾患モデルとして、また、難聴の疾患モデルとしての有用性が示唆された。相補性試験により、*Ednrb* 遺伝子の突然変異が原因と考えられたため、その遺伝子の解析を行った。その結果、WS4マウスの *Ednrb* 転写物には、エクソン2、3の欠失が存在することが判明した。従って、WS4マウスの *Ednrb* は第3、4膜貫通領域を喪失し、レセプターとしての機能を喪失していると考えられた。

*Thrl*マウスは放射線誘発突然変異を持ち、表現型の特徴は尾が太く、成長すると湾曲が見られることである。原因遺伝子はマウス第5染色体に存在することが報告されていたが、その原因は未だ不明であったため、連鎖解析による候補領域の絞り込みと候補遺伝子の特定を試みた。その結果、第5染色体での正確な領域を特定することができたがこの領域で遺伝子を特定するには至らなかった。*Thrl*はその表現型から尾椎に影響を及ぼす遺伝子であることが推測されるため、哺乳類の尾椎形成に関する発生機構を解析するにあたっての有用なモデルとなることが期待される。

以上の本研究の結果は、発生異常を引き起こすヒト疾患の発生過程を解明する上で重要な知見を与えると考えられる。

論文審査結果の要旨

本研究は、原因遺伝子が不明であったいくつかの発生異常を引き起こす突然変異マウスについて、その形態解析による疾患モデルとしての可能性の検討、および原因遺伝子とその変異の同定を試みたものである。その主な結果以下の通りである。

尾部の変形、体軸の短縮を主な表現型とするomaマウスについては、その形態的異常が脊椎および肋骨に形態形成異常に起因することを明らかとし、さらに第7染色体上に存在するDII3遺伝子におけるアミノ酸置換を伴う1塩基置換が原因となる突然変異であることを明らかにしている。その結果、本マウスはヒトのSCD1の優れたモデル動物であることが明らかとなった。

白斑、巨大結腸、難聴を引き起こすWS4マウスについては、本表現型がエンドセリンB受容体遺伝子の突然変異に起因し、本遺伝子の突然変異により遺伝性の難聴が引き起こされることを明らかとした。その結果、このマウスはヒトのワールデンブルグ症候群の有用な疾患モデルとして、また、難聴の疾患モデルとして有用であることが明らかとなった。

脊椎の一部に肥厚の見られるThiマウスについては、尾椎に特徴的な形態異常を呈することから、椎骨形成の機構を解明する上で優れたモデル動物であることを明らかにするとともに、原因遺伝子の染色体上の位置を正確に特定している。さらに、その周辺に存在する形態形成に関与する特定の遺伝子には原因となる突然変異は存在しないことを明らかとしている。

以上の結果は、分子遺伝学的手法を用いて発生異常突然変異マウスの原因遺伝子を解明し、モデル動物としての有用性について検討したものであり、当該分野の研究に及ぼす影響は大きく、それゆえ、新海雄介氏は自然科学研究科の博士（農学）の学位を受ける資格があるものと判定した。